

500/599

1U/500599

Rec'd PCT/PTO

01 JUL 2004

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 7 月 31 日 (31.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/062207 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 231/38,
C07C 253/30, 255/64, 255/66
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/00647
- (22) 国際出願日: 2003 年 1 月 24 日 (24.01.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-15191 2002 年 1 月 24 日 (24.01.2002) JP
特願2002-101259 2002 年 4 月 3 日 (03.04.2002) JP
特願2002-106657 2002 年 4 月 9 日 (09.04.2002) JP
特願2002-197135 2002 年 7 月 5 日 (05.07.2002) JP

式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 敷田 庄司 (SHIKITA,Shoji) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 村上 正 (MURAKAMI,Tadashi) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 奥 正吉 (OKU,Masayoshi) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 1 0 宇部興産株式会社 宇部ケミカル工場内 Yamaguchi (JP). 大田 裕之 (OTA,Hiroyuki) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 1 0 宇部興産株式会社 宇部ケミカル工場内 Yamaguchi (JP). 曾根 将則 (SONE,Masanori) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 1 0 宇部興産株式会社 宇部ケミカル工場内 Yamaguchi (JP).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6 Yamaguchi (JP).

(74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI,Hajime); 〒105-0001 東京都 港区 虎ノ門 1 丁目 2 2 番 1 2 号 S V A X T S ビル Tokyo (JP).

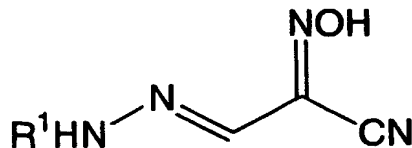
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福田 泰久 (FUKUDA,Yasuhisa) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県 宇部市 大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,

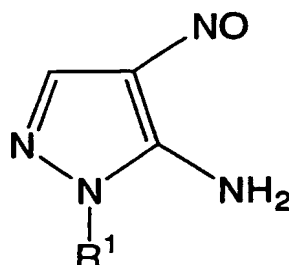
[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 3-UNSUBSTITUTED 5-AMINO-4-NITROSOPYRAZOLE COMPOUND, AND 2-HYDROXYIMINO-3-OXOPROPIONITRILE, 3-HYDRAZONO-2-HYDROXYIMINOPROPIONITRILE COMPOUND, AND PROCESSES FOR PRODUCING THESE

(54) 発明の名称: 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法並びに2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル、3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物及びそれらの製法



(2)



(1)

(57) Abstract: A process for producing a 3-unsubstituted 5-amino-4-nitrosopyrazole compound represented by the formula (1): (1) wherein R¹ represents hydrogen or an optionally substituted alkyl, aryl, or heterocyclic group, characterized by cyclizing a 3-hydrazono-2-hydroxyiminopropionitrile compound represented by the formula (2): (2) wherein R¹ is the same as defined above. Also provided are intermediates for synthesizing the pyrazole compound and processes for producing the intermediates.

[続葉有]



WO 03/062207 A1



PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

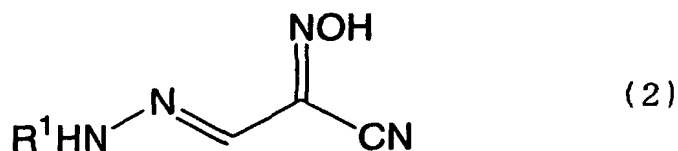
— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

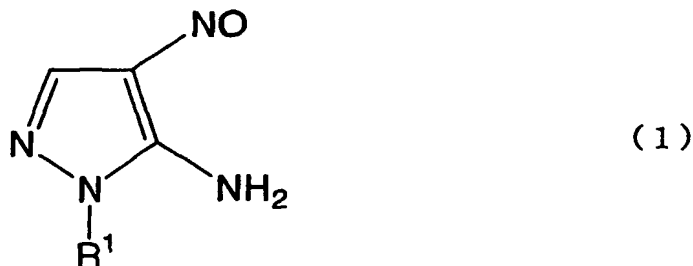
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、式 (2) :



式中、 R^1 は、水素原子、それぞれ置換基を有していても良いアルキル基、アリール基又は複素環基を表す、
で示される 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物を環化させることを特徴とする、式 (1) :



式中、 R^1 は、前記と同義である、
で示される 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法、その合成中間体及びそれらの製法を提供するものである。

明 細 書

3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法並びに 2-ヒドロキシイ
ミノ-3-オキシプロピオニトリル、3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオ
5 ニトリル化合物及びそれらの製法

技術分野

本発明は、医薬・農薬等の中間体として有用な、3-無置換-5-アミノ-4-ニ
トロソピラゾール化合物の製法並びにその合成中間体として使用される新規な 2-
10 ヒドロキシイミノ-3-オキシプロピオニトリル、3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイ
ミノプロピオニトリル化合物及びそれらの製法に関する。

背景技術

3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物は、毛髪染料や、抗腫瘍剤
15 の中間体として有用な 4, 5-ジアミノピラゾール化合物の合成原料として利用出
来るものである（例えば、特開昭 60-56981 号公報、特開昭 62-273979 号公報
及び W0 94/0869）。

従来、3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法としては、特
開昭 62-273979 号公報等に、塩化水素の存在下、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエ
20 チル)-ピラゾールに亜硝酸イソアミルを反応させて、5-アミノ-1-(2-ヒドロキ
シエチル)-4-ニトロソピラゾール塩酸塩を得る方法が開示されている。しかし
ながら、この方法では、反応操作が繁雑である上に、目的物の収率が低いとい
う問題がある。

また、J. Chem. Research Synopses, 10 (1992) には、3-アリール又は 3-複
25 素環置換 4, 5-ジアミノピラゾール化合物を製造する方法が記載されているが、
3 位無置換体については、その原料であるオキシム化合物の製法が開示されて
おらず、合成することはできない。本発明の 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピ
ラゾール化合物の製法に使用される 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピ
オニトリル化合物に係る先行技術としては、Khim. Geterotsikl. Soedin., 7, 97

6 (1991) (英訳文献 ; Chem. Heterocycle Compd., 27 (7), 783 (1991)) に、3-(β-ジメチルヒドラゾノ-α-オキシイミノエチル)-1,2,4-オキサジアゾールから、3-(ジメチルヒドラゾノ)-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリルを製造する方法が記載されている。

- 5 本発明の 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物は、新規な化合物であり、従来、その製法は全く知られていない。

また、本発明の 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法に使用される 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルは、新規化合物であり、従来、その製法は全く知られていない。

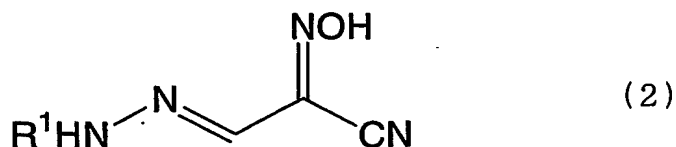
- 10 本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、入手が容易な原料より、高収率で目的とする 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物を製造する方法を提供するものである。

本発明の別の課題は、上記 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法に使用される新規な 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル及

- 15 び 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物並びにそれらの製法を提供するものである。

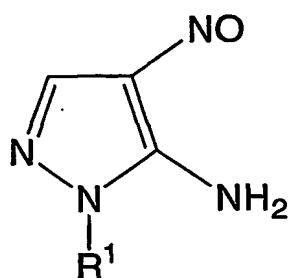
発明の概要

本発明の課題は、式 (2) :



式中、 R^1 は、水素原子、それぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基又は複素環基を表す、

で示される 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物を環化させることを特徴とする、式 (1) :

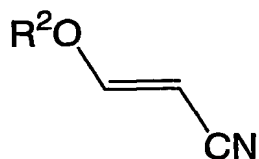


(1)

式中、 R^1 は、前記と同義である、

で示される 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法によって解消される。

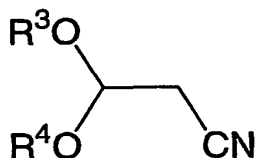
5 また、本発明の課題は、水の存在下、式 (3) :



(3)

式中、 R^2 は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す、

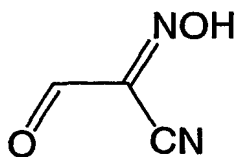
で示される 3-アルコキシアクリロニトリル及び一般式 (4) :



(4)

10 式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なっても良く、それぞれ、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す、

で示される 3, 3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群より選ばれる少なくとも 1 種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させ、式 (5) :



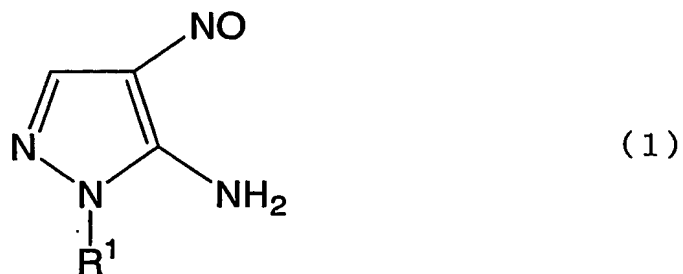
(5)

15 で示される 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルを得、次いで、式 (6) :



式中、 R^1 は、前記と同義である、

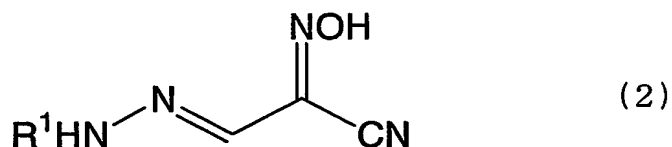
で示されるヒドラジン化合物を反応させることを特徴とする、式（１）：



式中、R¹は、前記と同義である、

で示される 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法によって解
5 消される。

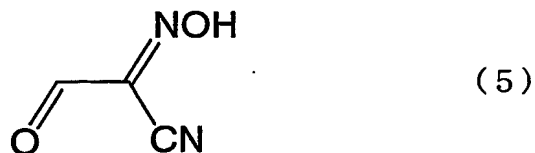
本発明においては、また、式（２）：



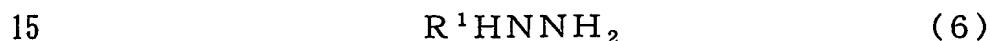
式中、R¹は、前記と同義である、

で示される 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物が提供
10 される。

本発明の前記式（２）で示される 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピ
オニトリル化合物の製法は、式（５）：



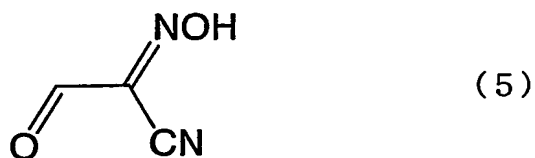
で示される 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルと式（６）：



式中、R¹は、前記と同義である、

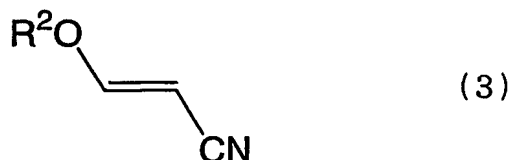
で示されるヒドラジン化合物を反応させることを特徴とするものである。

本発明においては、更に、式（５）：

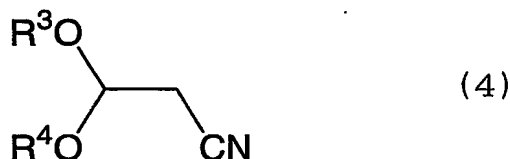


で示される 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルが提供される。

本発明の前記式 (5) で示される 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの製法は、水の存在下、式 (3) :



- 5 式中、 R^2 は、炭素数 1～4 のアルキル基を表す、
で示される 3-アルコキシアクリロニトリル及び一般式 (4) :



式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なっても良く、それぞれ、炭素数 1～4 のアルキル基を表す、

- 10 で示される 3,3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群より選ばれる少なくとも 1 種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させることを特徴とするものである。

発明を実施するための最良の形態

- 15 本発明の式 (1) で示される 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法における環化反応で使用する 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物は、新規化合物であり、前記の一般式 (2) で示される。その一般式 (2) において、 R^1 は、水素原子、それぞれ置換基を有していても良いアルキル基、アリール基又は複素環基を示す。前記のアルキル基として
- 20 は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等が挙げられ、前記のアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基等が挙げられる。前記の複素環基としては、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。また、前記の置換基としては、例えば、ヒドロキシ

ル基；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等のアルキル基（これらの基は、各種異性体を含む。）；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等のアルコキシ基（これらの基は、各種異性体を含む。）；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；フェニル基、トリル基、キシリル基等のアリール基；ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等の複素環基；トリフルオロメチル基等のハロゲン化アルキル基；ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等のハロゲン化アルコキシ基；ニトロ基が挙げられる。又、置換基の位置や数は特に限定されない。なお、該化合物はオキシム基、ヒドラゾン基を有するため、E体やZ体等、幾つかの異性体が存在するが、いかなる異性体も含まれる。

前記R¹は、好ましくは、炭素数1～4のアルキル基（メチル基、エチル基等）、ヒドロキシル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基（2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等）、フェニル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されているフェニル基（4-メチルフェニル基等）、ハロゲン原子で置換されているフェニル基（4-クロロフェニル基等）であるが、更に好ましくは、ヒドロキシル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基であり、中でも、ヒドロキシエチル基が特に好ましい。

本発明の環化反応は、溶媒の存在下で行うのが好ましい。その溶媒としては反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、水；塩酸、硫酸等の鉱酸類；メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル等の

カルボン酸エステル類が挙げられるが、好ましくは水、アルコール類、更に好ましくは水、メタノール、*n*-ブチルアルコールが使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

- 前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、3-ヒ
5 ドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物 1g に対して、好ましくは 0.5~100g、更に好ましくは 1~50g である。

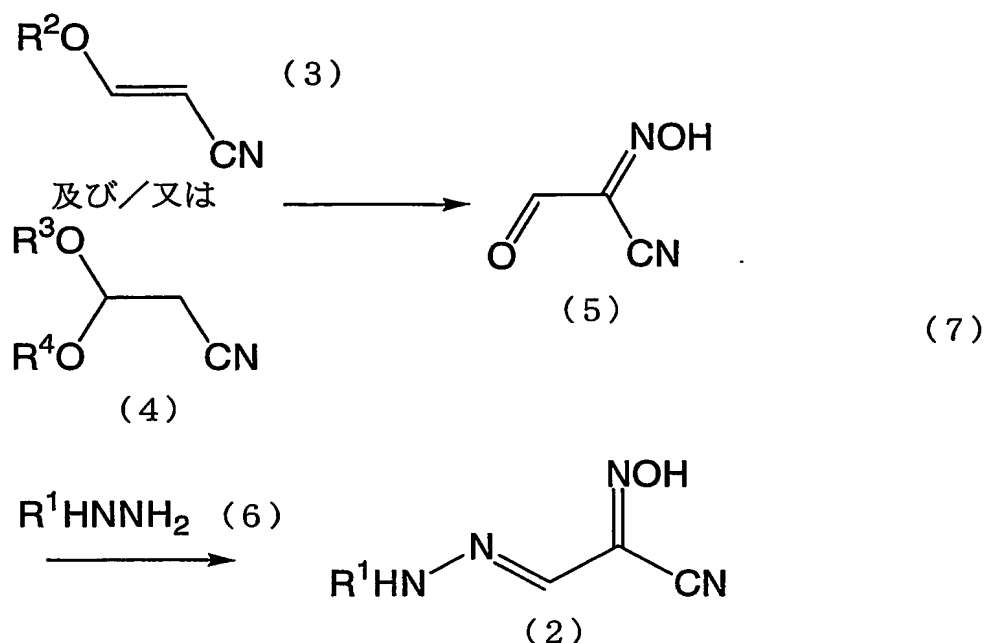
- 本発明の反応は、例えば、3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物及び溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは-20~200℃、更に好ましくは 20~15
10 0℃であり、反応圧力は特に制限されない。

なお、本発明の反応では、塩酸等の酸を存在させることによって、反応速度を高めることも出来る。

- 上記の反応において、酸を用いた場合、3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラ
ゾール化合物の酸塩が得られるが、これは塩基（例えば、アンモニア水）で中
15 和することにより、遊離の 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物として取得することができる。

本発明の反応によって得られる 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物は、反応終了後、例えば、濾過、抽出、濃縮、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

- 20 本発明の環化反応において使用する 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物は、前記の式（2）で示されるが、これは、例えば、下記反応式（7）：



式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ は、前記と同義である、

5 示されるように、3-アルコキシアクリロニトリル及び/又は3,3-ジアルコキ
 シプロピオニトリルにニトロソ化剤を反応させて2-ヒドロキシイミノ-3-オキ
 ソプロピオニトリルとした後、これにヒドラジン化合物を反応させることに
 よって得られる化合物である（後の実施例1～5に記載）。なお、式（2）に
 おいて、 R^1 は、前記と同義である。

10 式（2）で示される3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化
 合物の製法において使用されるヒドラジン化合物は、前記の式（6）で示され
 る。その式（6）において、 R^1 は、前記と同義である。

前記ヒドラジン化合物の使用量は、式（5）で示される2-ヒドロキシイミ
 ノ-3-オキシプロピオニトリル1モルに対して、好ましくは0.6～5.0モル、更
 に好ましくは0.8～2.0モルである。

15 本発明の上記反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行われる。溶媒を使用す
 る場合には、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、水；塩
 酸、硫酸等の鉱酸類；メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソ
 プロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、*sec*-ブチ
 ルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル、プロ

ピオニトリル等のニトリル類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が挙げられるが、好ましくは水、鉱酸類、アルコール類、エーテル類、更に好ましくは水、アルコール類、特に好ましくは水、メタノールが使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

- 10 前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル 1g に対して、好ましくは 0~100 g、更に好ましくは 0~50g である。

- 15 本発明の反応は、例えば、2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル、ヒドラジン化合物及び溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは-30~100℃、更に好ましくは-15~50℃であり、反応圧力は特に制限されない。

なお、本発明の反応では、塩酸、硫酸等の酸を存在させることによって、反応速度を高めることも出来る。

- 20 本発明の反応によって得られる 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物は、反応終了後、例えば、濾過、抽出、濃縮、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

本発明における 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルは、前記の式（5）で示される。なお、該化合物はオキシム基を有するため、E 体や Z 体等、幾つかの異性体が存在するが、いかなる異性体も含まれる。

- 25 本発明の式（5）で示される 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルは、前記の一般式（3）で示される 3-アルコキシアクリロニトリル及び一般式（4）で示される 3, 3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群より選ばれた少なくとも 1 種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させることによって得られる。

その一般式(3)及び(4)において、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ、同一でも異なってもよく、炭素数1～4のアルキル基を表す。このようなアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

- 5 本発明の上記反応において使用する水としては、反応系内に直接添加する以外に、ニトロソ化剤を発生させる際に副生する水でも良く、その使用量は、ニトリル化合物1モルに対して、好ましくは0.8～500モル、更に好ましくは1.0～250モルである。

- 本発明の上記反応において使用するニトロソ化剤としては、例えば、亜硝酸；ニトロシルフルオライド、ニトロシルクロライド、ニトロシルプロマイド、ニトロシルヨウダイド等のニトロシルハライド類；ニトロシルギ酸、ニトロシル酢酸等のニトロシルカルボン酸類；及びニトロシル硫酸が挙げられるが、好ましくはニトロシルハライド、ニトロシル硫酸、更に好ましくはニトロシルクロライド、ニトロシル硫酸が使用される。なお、前記のニトロシルハライドは、市販品又は別途合成したガスをそのまま反応系内に供給しても良いが、例えば、①アルキルナイトライトとハロゲン化水素（又はその水溶液）、②亜硝酸アルカリ金属塩とハロゲン化水素（又はその水溶液）、又は、③窒素酸化物とハロゲン化水素（又はその水溶液）を反応させる等の方法によって、直接反応系内でニトロシルハライドを発生させても良い。
- 10 前記ニトロソ化剤の使用量は、ニトリル化合物1モルに対して、好ましくは0.5～10モル、更に好ましくは0.8～5モルである。

- 本発明の上記反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行われる。溶媒を使用する場合には、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、水、塩酸、硫酸等の鉱酸類、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、*sec*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、クロロベンゼン等のハロゲン
- 25

化芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類が挙げられるが、好ましくは水、
5 水、鉍酸類、アルコール類、エーテル類が挙げられるが、更に好ましくは水、塩酸、ジイソプロピルエーテルが使用される。なお、これらの溶媒は単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調整するが、ニトリル化合物 1 g に対して、好ましくは 0~100g、更に好ましくは 0~50g である。
10

本発明の反応は、例えば、水の存在下、ニトリル化合物、ニトロソ化剤及び溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは-70~100℃、更に好ましくは-30~50℃であり、反応圧力は特に制限されない。

15 本発明の反応によって得られる 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルは、反応終了後、濾過、抽出、濃縮、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

本発明において、上記の反応を連続して行う場合には、例えば、ニトリル化合物、ニトロソ化剤及び溶媒を混合して、好ましくは-70~100℃、更に好ましくは-30~50℃で攪拌しながら反応させた後、ヒドラジン化合物を添加して、
20 好ましくは-30~200℃、更に好ましくは-15~150℃で攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応圧力は、特に制限されない。

実施例

25 次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例 1 (2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び冷却器を備えた内容積 25ml のフラスコに、97 質量%の 3-メトキシアクリロニトリル 2.0g (23mmol) 及びジイソプロピ

ルエーテル 5ml を加え、攪拌しながら-10℃まで冷却した。次いで、反応液を 5℃以下に保ちながら、濃塩酸 3.5ml をゆるやかに添加した。再び反応液を-10℃まで冷却後、亜硝酸ナトリウム 2.0g (36mmol) と水 3ml の混合液をゆるやかに滴下し、同温度で 1.5 時間、更に室温で 2 時間反応させた。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出した後には有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（充填剤：Micro Sphere Gel D-150-60 A、展開溶媒：トルエン/酢酸エチル=1/1 (容量比)）で精製して、黄色油状物として 2-ヒドロキシミノ-3-オキソプロピオニトリル 2.3g を得た（単離収率：100%）。更に、トルエンで再結晶させることで、淡黄色粉末として 2-ヒドロキシミノ-3-オキソプロピオニトリル 0.79g を得た。

なお、2-ヒドロキシミノ-3-オキソプロピオニトリルは以下の物性値で示される新規な化合物である。

融点；76～78℃

15 EI-MS (m/z) ; 98, 53

CI-MS (m/z) ; 99 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ; 9.60 (1H, s)、10.64 (1H, s)

IR (KBr 法、cm⁻¹) ; 3129、2993、2831、1709、1457、1428、1273、1076、768、745

20 実施例 2 (2-ヒドロキシミノ-3-オキソプロピオニトリルの合成)

実施例 1 と同様な装置に、97 質量%の 3-メトキシアクリロニトリル 1.0g (11.7mmol) 及び 44.8 質量%の亜硝酸ナトリウム水溶液 3.6g (23.4mmol) を加え、攪拌しながら-8℃まで冷却した。次いで、反応液を 1℃以下に保ちながら、濃塩酸 4.8g をゆるやかに添加した後、-5～-1℃で 1.5 時間、更に室温で 1 時間反応させた。反応終了後、反応液をジイソプロピルエーテルで抽出した後には有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物を¹H-NMR で分析（内部標準法）したところ、2-ヒドロキシミノ-3-オキソプロピオニトリルが 0.83g 生成していた（反応収率：73%）。

実施例 3 (2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの合成)

実施例 1 と同様な装置に、94 質量%の 3, 3-ジメトキシプロピオニトリル 1. 0 g (8. 7mmol) 及び 44. 8 質量%の亜硝酸ナトリウム水溶液 2. 4g (15. 6mmol) を加え、攪拌しながら-5℃まで冷却した。次いで、反応液を-1℃以下に保ちながら、濃塩酸 3. 2g をゆるやかに添加した後、-5~-1℃で 1 時間、更に室温で 1. 5 時間反応させた。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出した後に有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物を ¹H-NMR で分析 (内部標準法) したところ、2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルが 0. 61g 生成していた (反応収率 : 76%)。

実施例 4 (2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び冷却器を備えた内容積 100ml のフラスコに、97 質量%の 3-メトキシアクリロニトリル 3. 0g (35mmol) 及び水 24ml を加え、反応液を 0℃まで冷却した後、40 質量%のニトロシル硫酸・硫酸溶液 13. 0 g (41mmol) をゆるやかに添加し、同温度で 1 時間、更に室温で 18 時間反応させた。反応終了後、反応液をトルエンで洗浄した後に水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (充填剤 : Micro Sphere Gel D-150-60A、展開溶媒 : トルエン/酢酸エチル=2/1 (容量比)) で精製して、黄色油状物として 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル 2. 9g を得た (単離収率 : 82%)。

実施例 5 (3-(2-ヒドロキシエチル) ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリルの合成)

実施例 1 と同様な装置に、実施例 1 と同様な方法で合成した 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル 0. 98g (10mmol) 及びメタノール 6ml を加え、攪拌しながら 5℃まで冷却した。次いで、同温度で 95 質量% 2-ヒドロキシエチルヒドラジン 0. 80g (10mmol) を添加し、室温で 1 時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物にヘキサンを加えた後に、濾過して減圧下で乾燥させ、茶褐色固体として 3-(2-ヒドロキシエチル) ヒドラゾノ-2-ヒドロキ

シイミノプロピオニトリル 1.55g を得た (単離収率 : 99%)。

なお、3-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリルは以下の物性値で示される新規な化合物である。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)) ; 3.17~3.62 (4H, m)、4.42~5.10 (1H, brs)、7.33 (0.

5 2H, s)、7.53 (0.8H, s)、8.33 (0.8H, t)、8.91 (0.2H, t)、11.20~13.10 (1H, br)

実施例 6 (5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積 25ml のフラスコに、実施例 5 と同様な方法で合成した 3-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル 0.94g (6mmol) 及び *n*-ブチルアルコール 6ml を加

10 え、110℃で 3 時間、更に 5~10℃で 1 時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、濾過物を減圧下で乾燥させて、赤橙色結晶として 5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾール 0.61g を得た (単離収率 : 64%)。

なお、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの物性値は以下の通りであった。

15 融点 ; 170.2~171.8℃ (dec.)

EI-MS (m/z) ; 156、125

CI-MS (m/z) ; 157 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ (ppm)) ; 3.60~4.03 (4H, m)、4.75~5.03 (1H, br)、7.06 (0.2 H, s)、7.76~8.29 (2H, br)、8.53 (0.8H, s)

20 実施例 7 (5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積2000mlのフラスコに、36質量%の塩酸527g (5.20mol) を加えた後、液温を15~25℃に維持しながら、97.7質量%の3-メトキシアクリロニトリル100g (1.18mol)、33質量%の亜硝酸ナトリウム水溶液300g (1.43mol) 及びメタノール200mlの混合液をゆるやかに滴下し、攪拌しながら同温度で30分間反応させた。

次いで、反応系内に窒素を吹き込んでニトロシルクロライドを除去した後、反応液の温度を15~25℃に維持しながら、80.5質量%の2-ヒドロキシエチルヒドラジン115g (1.22mol) 及び水150mlをゆるやかに滴下し、攪拌しながら40℃で2時間反応させた。

反応終了後、反応液を10℃まで冷却して水90mlを加えた後、28質量%のアンモニア水257ml (3.81mol) をゆるやかに滴下し、40℃で20分間、5℃で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、冷水140mlで洗浄した後に減圧下40℃で乾燥させ、赤橙色結晶として、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾール111.2gを得た(単離収率：60.4%)。

なお、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの物性は実施例6で得たものと同一であった。

実施例8 (5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積100mlのフラスコに、3,3-ジメトキシプロピオニトリル5.0g (43.5mmol) 及び45質量%の亜硝酸ナトリウム水溶液13.3g (87.0mmol) を加え、液温を0℃まで冷却した後に、36質量%の塩酸16g (158mmol) をゆるやかに滴下し、攪拌しながら同温度で1時間、更に25℃まで昇温させ1時間反応させた。

次いで、反応系内に窒素を吹き込んでニトロシルクロライドを除去した後、反応液にメタノール9.8mlを加えて10℃まで冷却した。その後、80.5質量%の2-ヒドロキシエチルヒドラジン5.3g (56.1mmol) をゆるやかに滴下し、攪拌しながら25℃で4時間、40℃で2時間反応させた。

反応終了後、反応液を10℃まで冷却して28質量%のアンモニア水7ml (104mmol) をゆるやかに滴下した後、反応液を減圧下で濃縮すると結晶が析出した。析出した結晶を濾過し、冷水5mlで洗浄した後に減圧下40℃で乾燥させ、赤橙色結晶として、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾール3.2gを得た(単離収率：47.2%)。

実施例9 (5-アミノ-1-メチル-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容積100mlのフラスコに、36質量%の塩酸25.3g (250mmol) を加えた後、液温を15℃に冷却し、液温を15～25℃に維持しながら、97.7質量%の3-メトキシアクリロニトリル5.0g (58.8mmol)、33質量%の亜硝酸ナトリウム水溶液15.0g (72.5mmol) 及びメタノール10mlの混合液をゆるやかに滴下し、攪拌しながら同温度で15分間反応させた。

次いで、反応系内に窒素を吹き込んでニトロシルクロライドを除去した後、メチルヒドラジン3.3g (72.5mmol) をゆるやかに滴下し、攪拌しながら40℃で2時間反応させた。

反応終了後、反応液を10℃まで冷却した後、28質量%のアンモニア水16ml (2
5 37mmol) をゆるやかに滴下すると結晶が析出した。析出した結晶を濾過し、冷水7mlで洗浄した後に減圧下40℃で乾燥させ、赤褐色結晶として、5-アミノ-1-メチル-4-ニトロソピラゾール3.4gを得た(単離収率：44.8%)。

5-アミノ-1-メチル-4-ニトロソピラゾールの物性値は以下の通りであった。
1H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 3.51 (2.4H, s)、3.58 (0.6H, s)、7.02 (0.2H, s)、7.8
10 5~8.20 (2H, br)、8.51 (0.8H, s)

実施例10 (5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下ロートを備えた内容積 1000mlのフラスコに、36質量%の塩酸 270g (2.66mol) を加えて-15℃に冷却し、-15~-5℃
15 で97.7質量%の3-メトキシアクリロニトリル50.0g (0.59mol) 及びメタノール 100mlの溶液と30質量%の亜硝酸ナトリウム水溶液122g (0.53mol) の混合液を滴下ロートより1時間45分で滴下した。同温度で1時間攪拌した後、反応液に窒素を吹き込んでニトロシルクロライドを除去し、80.0質量%の2-ヒドロキシエチルヒドラジン 55.9g (0.59mol) および水 75mlを10℃以下となるようにゆっく
20 りと滴下した。50℃に加熱して2時間反応させ、10℃まで冷却して水 50mlを加えて28質量%のアンモニア水165ml (2.72mol) をゆっくりと滴下して中和すると結晶が析出した。更に、40℃に加熱して20分攪拌した後に5℃まで冷却して1時間攪拌し、析出した結晶を濾過した。冷水90mlで洗浄した後に減圧下に40℃
25 ピラゾール57.5gを得た(単離収率：62.6%)。

実施例11 (5-アミノ-4-ニトロソ-1-フェニルピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下ロートを備えた内容積 50mlのフラスコに、36質量%の塩酸 13.5g (133mmol) を加えて-15℃に冷却し、-15~-5℃で 97.7質量%の3-メトキシアクリロニトリル2.50g (29.4mmol) 及びメタノール

5mlの溶液と30質量%の亜硝酸ナトリウム水溶液6.15g (26.5mmol)の混合液を滴下ロートより45分で滴下した。同温度で1時間攪拌した後、反応液に窒素を吹き込んでニトロシルクロライドを除去し、98質量%のフェニルヒドラジン 3.24g (29.4mmol)、メタノール4mlおよび水 4mlを加えた。50℃に加熱して1時間

5 反応させ、10℃まで冷却して水 3mlを加えて 28質量%のアンモニア水8ml (132mmol)をゆっくりと滴下して中和した。更に、5℃まで冷却して30分攪拌した後、結晶を濾過した。得られた結晶を冷水10mlとメタノール3mlで洗浄した後に減圧下に40℃で乾燥させ、黄土色固体として5-アミノ-4-ニトロソ-1-フェニルピラゾール3.93gを得た(単離収率：71.0%)。

10 なお、5-アミノ-4-ニトロソ-1-フェニルピラゾールの物性は以下の通りであった。

EI-MS (m/z) ; 188, 145, 92

CI-MS (m/z) ; 189 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 6.83~7.31 (5H, m)、7.69 (0.5H, d)、8.00 (0.5H,

15 d)、11.00 (0.5H, s)、11.29 (0.5H, s)、12.80~13.75 (1H, br)

実施例 1 2 (5-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下ロートを備えた内容積 50mlのフラスコに、36質量%の塩酸 13.5g (133mmol)を加えて-15℃に冷却し、-15~-5℃で97.7質量%の3-メトキシアクリロニトリル2.50g (29.4mmol)及びメタノール5

20 mlの溶液と30質量%の亜硝酸ナトリウム水溶液6.15g (26.5mmol)の混合液を滴下ロートより1時間で滴下した。同温度で1時間攪拌した後、反応液に窒素を吹き込んでニトロシルクロライドを除去し、98質量%の4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 5.54g (29.4mmol)、メタノール10mlおよび水4mlを加えた。50℃に加熱して2時間反応させ、10℃まで冷却して水5mlを加えて 28質量%のアンモ

25 ニア水12ml (198mmol)をゆっくりと滴下して中和した。更に、5℃まで冷却して30分攪拌した後、結晶を濾過した。得られた結晶を冷水20mlとメタノール5mlで洗浄した後に減圧下に40℃で乾燥させ、黄色固体として5-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-4-ニトロソピラゾール4.96gを得た(単離収率：75.8%)。

なお、5-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-4-ニトロソピラゾールの物性は以下

の通りであった。

EI-MS (m/z) ; 222、179、126

CI-MS (m/z) ; 223 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 7.02~7.38 (4H, m)、7.70 (0.45H, s)、8.01 (0.55H,

5 d)、11.10 (0.45H, s)、11.38 (0.55H, s)、12.90~13.80 (1H, br)

実施例 13 (5-アミノ-1-(4-メチルフェニル)-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下ロートを備えた内容積 100ml のフラスコに、36質量%の塩酸 13.5g (133mmol) を加えて-15℃に冷却し、-15~-5℃で 97.7質量%の 3-メトキシアクリロニトリル 2.50g (29.4mmol) 及びメタノール 10
5 ml の溶液と 30質量%の亜硝酸ナトリウム水溶液 6.15g (26.5mmol) の混合液を滴下ロートより 45分で滴下した。同温度で 1時間攪拌した後、反応液に窒素を吹き込んでニトロシルクロライドを除去し、98質量%の 4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 4.76g (29.4mmol)、メタノール 50ml および水 10ml を加えた。50℃に加熱して 1時間反応させ、10℃まで冷却して 28質量%のアンモニア水 12
15 ml (198mmol) をゆっくりと滴下して中和した。更に、5℃まで冷却して 30分攪拌した後、結晶を濾過した。得られた結晶を冷水 30ml とメタノール 10ml で洗浄した後、減圧下に 40℃で乾燥させ、淡緑黄色固体として 5-アミノ-1-(4-メチルフェニル)-4-ニトロソピラゾール 3.91g を得た (単離収率 : 65.8%)。

なお、5-アミノ-1-(4-メチルフェニル)-4-ニトロソピラゾールの物性は以下の通りであった。
20

EI-MS (m/z) ; 202、159、106

CI-MS (m/z) ; 203 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 2.22 (1.35H, s)、2.24 (1.65H, s)、6.93~7.13 (4H, m)、7.66 (0.45H, s)、7.96 (0.55H, d)、10.91 (0.45H, s)、11.22 (0.55H, s)、12.7
25 0~13.70 (1H, br)

産業上の利用可能性

本発明により、簡便な方法によって、入手が容易な原料より、高収率で目的とする 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物を製造する方法を提供

することが出来る。

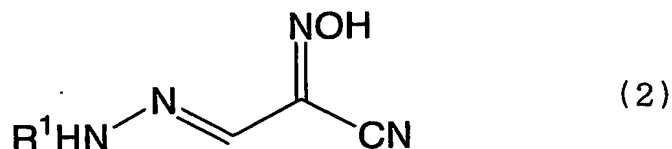
また、本発明により、新規な 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物及びその製法を提供することが出来る。

更に、本発明により、新規な 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル及びその製法を提供することが出来る。

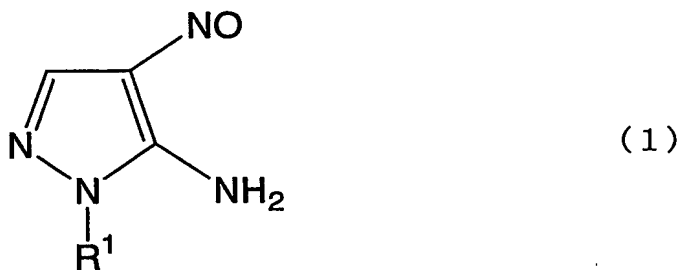
5

請 求 の 範 囲

1. 式 (2) :



- 5 式中、 R^1 は、水素原子、それぞれ置換基を有していても良いアルキル基、アリール基又は複素環基を表す、
 で示される 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物を環化させることを特徴とする、式 (1) :



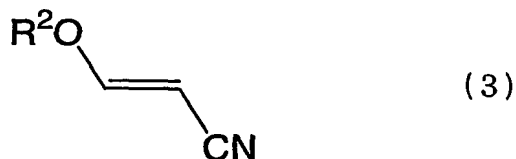
- 10 式中、 R^1 は、前記と同義である、
 で示される 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法。
2. R^1 がヒドロキシル基で置換された炭素数 1 ~ 4 のアルキル基である請求の範囲第 1 項記載の 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。
3. R^1 がヒドロキシエチル基である請求の範囲第 1 項記載の 3-無置換-5-ア
- 15 ミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。
4. 環化反応が溶媒中で行われる請求の範囲第 1 ~ 3 項の何れかに記載の 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。
5. 溶媒が水；鉱酸類；アルコール；ニトリル；脂肪族炭化水素；ハロゲン化脂肪族炭化水素；芳香族炭化水素；ハロゲン化芳香族炭化水素；エーテル；
- 20 カルボン酸；アミド；スルホキシド；及びカルボン酸エステルから成る群より選択された少なくとも 1 種である請求の範囲第 4 項記載の 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。
6. 溶媒が水；塩酸、硫酸；メタノール、エタノール、n-プロピルアルコー

ル、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、*sec*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール；アセトニトリル、プロピオニトリル；ヘキサン、ヘプタン；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素；ベンゼン、トルエン；クロロベンゼン；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン；酢酸、プロピオン酸；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド；ジメチルスルホキシド；酢酸エチル、酢酸ブチル及びプロピオン酸エチルから成る群より選択された少なくとも1種である請求の範囲第4項記載の3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。

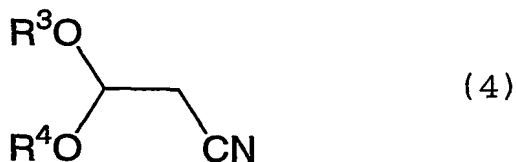
10 7. 溶媒が、3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物 1g に対して、0.5~100g の量で使用される請求の範囲第4~6項の何れかに記載の3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。

8. 反応が、3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物及び溶媒を混合して、-20~200℃の反応温度で攪拌しながら行われる請求の範囲
15 第1項記載の3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。

9. 水の存在下、式(3)：



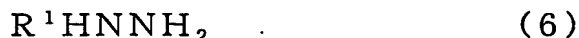
式中、 R^2 は、炭素数1~4のアルキル基を表す、
で示される3-アルコキシアクリロニトリル及び一般式(4)：



20 式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なっていても良く、それぞれ、炭素数1~4のアルキル基を表す、
で示される3,3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群より選ばれる少なくとも1種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させ、式(5)：

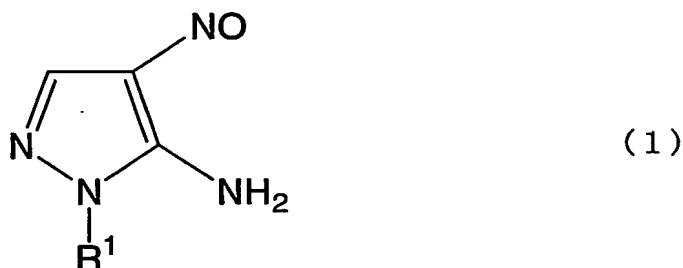


で示される 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルを得、次いで、
式 (6) :



- 5 式中、 R^1 は、水素原子、それぞれ置換基を有していても良いアルキル基、アリール基又は複素環基を表す、

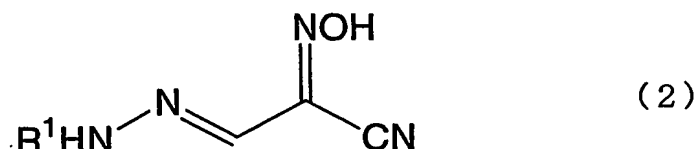
で示されるヒドラジン化合物を反応させることを特徴とする、式 (1) :



式中、 R^1 は、前記と同義である、

- 10 で示される 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法。
10. R^1 が、ヒドロキシル基で置換された炭素数 1~4 のアルキル基である請求の範囲第 9 項記載の 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。
11. 環化反応が溶媒中で行われる請求の範囲第 9 項又は第 10 項記載の 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。
- 15 12. ニトロソ化剤が、亜硝酸；ニトロシルハライド類；ニトロシルカルボン酸類；及びニトロシル硫酸から成る群より選択された少なくとも 1 種である請求の範囲第 9~11 項の何れかに記載の 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。
- 20 13. ニトロソ化剤が、亜硝酸；ニトロシルフルオライド、ニトロシルクロライド、ニトロシルブロマイド、ニトロシルヨウダイド；ニトロシルギ酸、ニトロシル酢酸；及びニトロシル硫酸から成る群より選択された少なくとも 1 種である請求の範囲第 9~11 項の何れかに記載の 3-無置換-5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製法。

14. 式(2) :



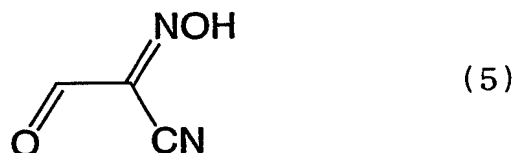
式中、 R^1 は、水素原子、それぞれ置換基を有していても良いアルキル基、アリール基又は複素環基を表す、

5 示される 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物。

15. R^1 がヒドロキシル基で置換された炭素数 1~4 のアルキル基である請求の範囲第 14 項記載の 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物。

16. R^1 がヒドロキシエチル基である請求の範囲第 14 項記載の 3-ヒドラ
10 ゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物。

17. 式(5) :

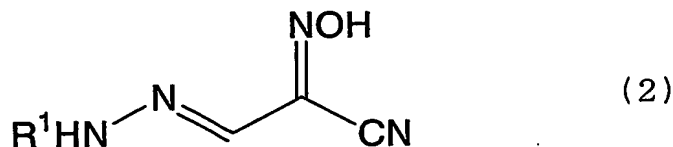


示される 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルに、式(6) :



15 式中、 R^1 は、水素原子、それぞれ置換基を有していても良いアルキル基、アリール基又は複素環基を表す、

示されるヒドラジン化合物を反応させることを特徴とする、式(2) :



式中、 R^1 は、前記と同義である、

20 示される 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル化合物の製法。

18. R^1 が、ヒドロキシル基で置換されている炭素数 1~4 のアルキル基である請求の範囲第 17 項記載の 3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオ

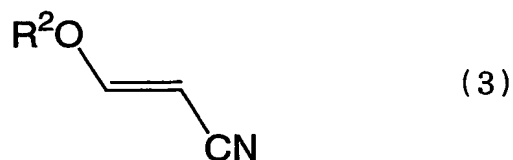
ニトリル化合物の製法。

19. 式(5) :



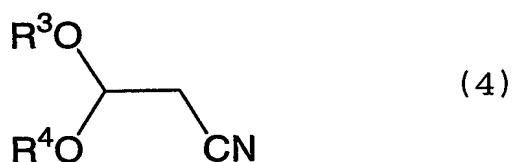
で示される 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル。

5 20. 水の存在下、式(3) :



式中、 R^2 は、炭素数 1~4 のアルキル基を表す、

で示される 3-アルコキシアクリロニトリル及び一般式(4) :



10 式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なっても良く、それぞれ、炭素数 1~4 のアルキル基を表す、

で示される 3, 3-ジアルコキシプロピオニトリルからなる群より選ばれる少なくとも 1 種のニトリル化合物にニトロソ化剤を反応させることを特徴とする、式(5) :



15 で示される 2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00647

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D231/38, C07C253/30, 255/64, 255/66

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D231/38, C07C255/63-255/67

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ANDTIANOV, V.G. et al., Rearrangements of 1-oxa-2-azoles. 5. Synthesis of α -hydroximinodimethylhydrazones of 1,2,4-oxadiazolyl-3-glyoxal and their rearrangement, Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii, 1991, Vol.7, pages 976 to 978 (abstract) CAPLUS[online]: Retrieved from STN, CAPLUS Accession	1-20
P, A	No. 1992:128796, CA Abstract No.116:128796	1-20
A	WO 02/100821 A1 (Ube Industries, Ltd.), 19 December, 2002 (19.12.02), & JP 2002-371049 A JP 1-190668 A (Bayer AG.), 31 July, 1989 (31.07.89), & EP 320765 A2 & DE 3742822 A1 & HU 49853 A2 & HU 201309 B	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 April, 2003 (30.04.03)Date of mailing of the international search report
27 May, 2003 (27.05.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00647

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 62-273979 A (Lion Corp.), 28 November, 1987 (28.11.87), (Family: none)	1-20
A	JP 61-282376 A (Bayer AG.), 12 December, 1986 (12.12.86), & DE 3520330 A & EP 207285 A1 & AU 8658404 A & DK 8602667 A & BR 8602640 A & HU 41765 T & DD 247372 A & ZA 8604236 A & US 4772312 A & ES 8801244 A & ES 8801816 A & ES 8801817 A & ES 8801818 A & ES 8801913 A & ES 8801914 A & ES 8802041 A & ES 8802511 A	1-20
A	JP 60-56981 A (Lion Corp.), 02 April, 1985 (02.04.85), & JP 60-181016 A & JP 60-181087 A & DE 3432983 A	1-20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D231/38, C07C253/30, 255/64, 255/66

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D231/38, C07C255/63-255/67

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN) CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	ANDTIANOV, V. G. <i>et al.</i> , Rearrangements of 1-oxa-2-azoles. 5. Synthesis of α -hydroximinodimethylhydrazones of 1,2,4-oxadiazolyl-3-glyoxal and their rearrangement, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1991, Volume 7, pages 976-978 (abstract) CAPLUS [online]: Retrieved from STN, CAPLUS Accession No. 1992:128796 CA Abstract No. 116:128796	1-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.04.03

国際調査報告の発送日

27.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 俊生

4P 8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO 02/100821 A1 (宇部興産株式会社) 2002. 12. 19 & JP 2002-371049 A	1-20
A	JP 1-190668 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1989. 07. 31 & EP 320765 A2 & DE 3742822 A1 & HU 49853 A2 & HU 201309 B	1-20
A	JP 62-273979 A (ライオン株式会社) 1987. 11. 28 (ファミリーなし)	1-20
A	JP 61-282376 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1986. 12. 12 & DE 3520330 A & EP 207285 A1 & AU 8658404 A & DK 8602667 A & BR 8602640 A & HU 41765 T & DD 247372 A & ZA 8604236 A & US 4772312 A & ES 8801244 A & ES 8801816 A & ES 8801817 A & ES 8801818 A & ES 8801913 A & ES 8801914 A & ES 8802041 A & ES 8802511 A	1-20
A	JP 60-56981 A (ライオン株式会社) 1985. 04. 02 & JP 60-181016 A & JP 60-181087 A & DE 3432983 A	1-20